

***GLIAL CELLS, UBIQUITIN PROTEOSOM SYSTEM AND
PARKINSON DISEASE***

UBIQUITIN PROTEASOME DAN PENYAKIT PARKINSON



Muhammad Akbar

Makalah dipresentasikan pada acara 4TH CONGRESS OF ASIAN SOCIETY
AGAINST DEMENTIA (asad) INTERNATIONAL WORKING GROUPS ON
DEMENTIA DRUG HARMONIZATION (IWGH), DENPASAR-BALI, INDONESIA
OCTOBER 28TH – 31TH 2010

**BAGIAN ILMU PENYAKIT SARAF FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2010

SURAT KETERANGAN

Nomor : 218 /UN4.7.5.23/pp.17/2014

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, menerangkan bahwa :

Nama : dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K)
NIP : 19620921 198811 1 001
Pangkat / Gol : Pembina / IV.a
Unit Kerja : Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK-unhas
Judul : **UBIQUITIN PROTEASOME DAN PENYAKIT PARKINSON**

Benar telah mempresentasikan makalah pada acara 4TH CONGRESS OF ASIAN SOCIETY AGAINST DEMENTIA (asad) INTERNATIONAL WORKING GROUPS ON DEMENTIA DRUG HARMONIZATION (IWGH), DENPASAR-BALI, INDONESIA OCTOBER 28TH – 31TH 2010.

Demikian surat keterangan ini diberikan untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Makassar, 3 Maret 2014

Mengetahui,
Wakil Dekan Bidang Akademik

Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf
Sekretaris Bagian,

Prof.dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K),M.Med.Ed
NIP. 19661231 1999503 1 009

Dr.dr. Yudy Goysal, Sp.S(K)
NIP. 19621116 198803 1 006



**4th Congress of Asian Society Against Dementia (ASAD)
International Working Group on Dementia
Drug Harmonization (IWGH)
and**



**1st National Joint Meeting of Working Groups on Neurobehaviour,
Neurogeriatry & Movement Disorder**

Denpasar-Bali, Indonesia October 28th - 31th 2010

Secretary office: Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK.UNUD/RSUP. Sanglah Denpasar 80225 Bali
Telp/fax: 0361 246082, Flexi: 0361 7439777, website: www.asad-inabali2010.com, e-mail : neurologi_bali@yahoo.co.id

No : 08/ASAD2010/VI/2010
Lamp : 1 lembar
Hal : Jadwal Pembicara

Denpasar, 23 Juni 2010

Kepada Yth :
dr. Muhammad Akbar, Sp.S Ph.D
di-
Makassar

Dengan Hormat,

Bersama ini kami ucapkan terima kasih atas kesediaan sejawat sebagai pembicara pada acara *4th Congress of Asian Society Against Dementia (ASAD) International Working Group on Dementia Drug Harmonization (IWGH) and 1st National Joint Meeting of Working Groups on Neurobehaviour, Neurogeriatry & Movement Disorders*.

Sesuai dengan hasil rapat panitia tanggal 10 Juni 2010 dimana jadwal acara ilmiah mengalami sedikit perubahan, maka dengan ini kami sampaikan jadwal baru untuk sejawat berbicara adalah pada :

1. Paralell Symposium Session 3 ; Current concepts on etiology and pathogenesis of PD

Hari/Tanggal : Jumat, 29 Oktober 2010

Waktu : 10.30-12.00 Wita

Topik : *Glial cells, ubiquitin-proteasome system and PD*

2. Paralell Symposium Session 6 : Tremor and Chorea

Hari/Tanggal : Sabtu, 30 Oktober 2010


Waktu : 15.30-17.00 Wita

Topik : *General approach of tremor*

Perlu kami sampaikan, karena keterbatasan dana yang dimiliki maka panitia hanya menanggung biaya registrasi untuk Pembicara. Untuk akomodasi memang disediakan di tempat acara (Grand Bali Beach Hotel) namun tidak ditanggung oleh panitia. Pendaftaran untuk hotel dilakukan selambat-lambatnya 2 (dua) minggu sebelum acara.

Demikian kami sampaikan, atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

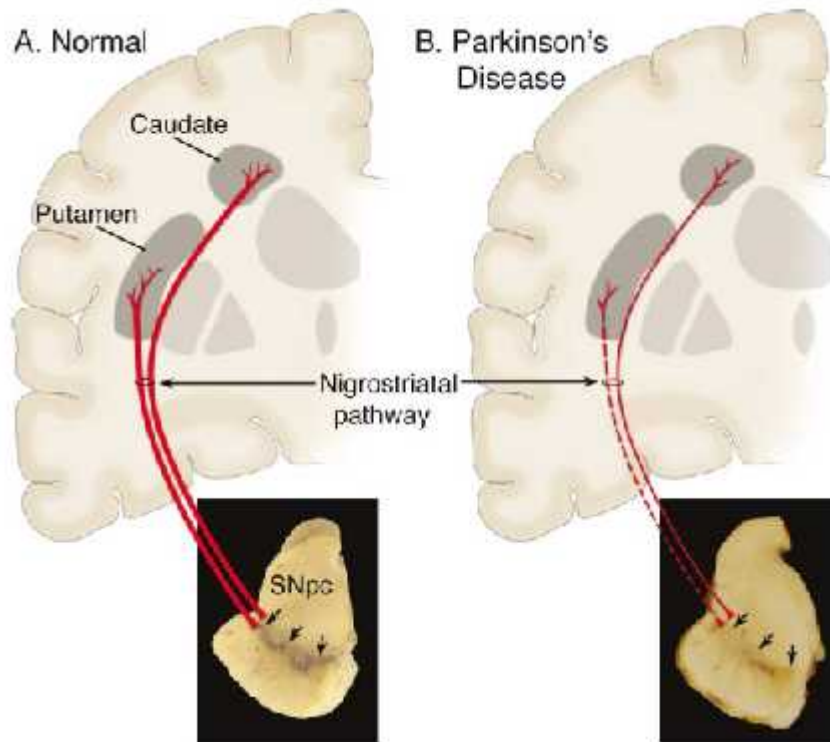
Panitia Pelaksana,


1st National Joint Meeting of Working Groups
on Neurobehaviour, Neurogeriatry & Movement Disorders
Dr. D.P.C. Purwa Samatra, Sp.S (K)
Ketua
31st October 2010

tembusan :
- Arsip

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson (PD) adalah penyakit neurodegeneratif gangguan gerak yang paling sering, melibatkan kira-kira 1% individu usia lebih dari 60 tahun¹. Secara patologis, PD ditandai dengan kehilangan sel dopaminergik (DA) di substansia nigra (SN) dan adanya Badan Lewy (LB) dan neurit Lewy yang merupakan akumulasi protein agregasi^{2,3} (gambar 1)



Gambar 1. A. Jalur nigrostriatal normal (garis merah). Neuron DA terletak di SN pars compacta . neuron-neuron ini *project* ke ganglia basalis dan sinaps di striatum (putamen dan n.caudatus). B. Pada PD, jalur nigrostriatal mengalami degenerasi. Terdapat kehilangan sangat banyak neuron DA yang *project* ke putamen (garis putus-putus) dan kehilangan cukup banyak yang ke n.caudatus. Tanda panah menunjukkan neuropigmentasi normal (A) dan menghilang(B). Dikutip dari kepustakaan 4

Akibat adanya kehilangan sel DA di striatum, terjadi ketidakseimbangan asetilkolin, glutamat, dan *γ-aminobutyric acid* (GABA) di nukleus subthalamus, thalamus dan korteks sebagai dasar simptomatologi PD⁵. Kehilangan sel neuron dan pembentukan badan Lewy tidak hanya terjadi di SN, namun juga di locus coeruleus, nukleus pedunculo-pontin, nukleus raphe, nukleus motorik dorsal nervus vagus, bulbus olfaktorius, parasimpatis dan simpatis neuron post ganglion, nukleus Meynert, nukleus amygdaloid, dan korteks serebri. Semua lesi ini berperan pada timbulnya gejala on-motorik PD⁶

Gambaran klinis PD yaitu bradikinesia, resting tremor, rigiditas dan instabilitas postural. Gejala motorik lainnya meliputi kehilangan gerakan otomatis seperti ayunan lengan, kedipan mata, *reptile stare*, muka topeng, dan kesulitan melakukan dua gerakan simultan. Gejala non-motorik meliputi gangguan kognitif, halusinasi, delusi, abnormalitas perilaku,

depresi, gangguan tidur-bangun, kehilangan daya cium, nyeri dan gangguan otonom seperti konstipasi, hipotensi, *urinary frequency*, impotensi dan berkeringat⁶.

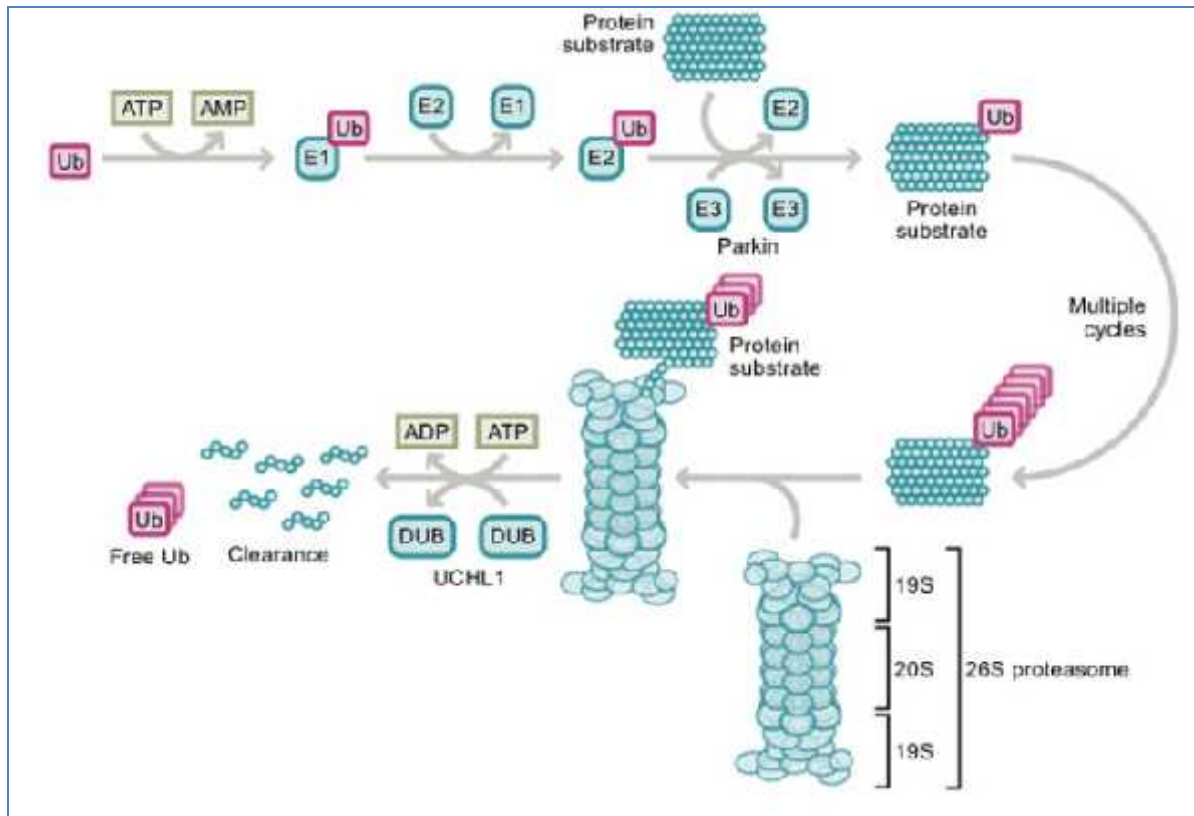
Sampai saat ini, etiologi PD masih sulit dipahami dan tidak ada pengobatan yang dapat mencegah, menyembuhkan, atau memperlambat progresivitas penyakit ini. Beberapa hipotesis yang diajukan untuk PD sporadik meliputi kombinasi proses penuaan, kelainan genetik, paparan lingkungan yang menimbulkan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, aktivasi mikroglial dan eksitotoksitas. Beberapa penelitian terakhir menemukan adanya hubungan erat antara sistem ubiquitin proteasome (UPS) dengan patogenesis PD⁷.

UBIQUITIN PROTEASOME SYSTEM (UPS)

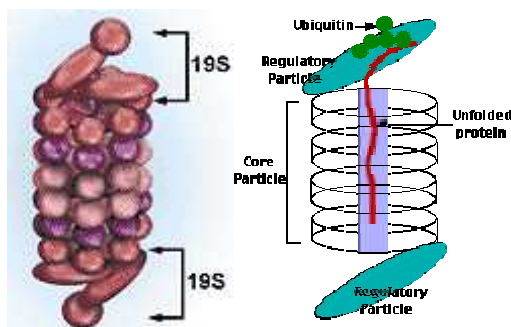
Sistem ubiquitin proteasome (UPS) merupakan sistem yang sangat penting dimana protein, terutama protein yang *short lived* didegradasi pada sel eukariotik. UPS dapat mendegradasi protein yang *misfold* atau *misassemble* sebagai akibat dari mutasi, stres lingkungan, inefisiensi *folding* intrinsik. UPS juga berperan terhadap *turnover* banyak protein normal, termasuk banyak regulator sel seperti kinase dan faktor transkripsi, yang ekspresinya dikontrol oleh keseimbangan antara sintesis dan proteolisis⁸. UPS juga mengatur berbagai macam proses biologik seperti diferensiasi, neurotransmisi dan apoptosis⁹.

UPS diawali dengan aktivasi ubiquitin, sebuah asam 76-amino peptida kecil, oleh enzim *ubiquitin activating* (E1) dengan bantuan ATP. Ubiquitin yang teraktivasi (*ubiquinated*) kemudian ditransfer ke enzim kedua bernama enzim *ubiquitin-conjugating*(E2). E2 berperan sebagai pembawa ubiquitin ke enzim *ubiquitin-protein ligase*E3. E3 kemudian mengenal substrat, dimana ubiquitin akan melekat di protein target (lisin) membentuk rantai poliubiquitin (minimum berjumlah 4). Rantai poliubiquitin ini akan didegradasi oleh 26S proteasome. (gambar 2)

Proteasome merupakan sebuah kompleks berukuran 26S yang terdiri dari inti katalik 20S berbentuk *barrel-shaped*, dapat ditutup pada kedua sisi dengan partikel regulator 19S¹⁰(gambar 3).



Gambar 2. Sistem Ubiquitin Proteasome (dikutip dari kepustakaan 7)



gambar 3. Struktur proteosome

Kompleks 19S ini mempunyai peran penting pada langkah awal protolisis substrat, termasuk mengenal substrat poliubiquitin dan membantu membuka ikatan (*unfolding*), membuka lubang proteasome 26S, dan translokasi substrat ke ruang proteolitik dari inti 20S untuk didegradasi menjadi peptida-peptida kecil^{7,8}. Rantai poliubiquitin disingkirkan dari substrat sebelum memasuki inti proteolitik dan diaur ulang menjadi ubiquitin bebas dengan menggunakan enzim *deubiquitinating enzyme* (DUB)⁹ (gambar 2). Tutup (*cap*) 19S terdiri dari tutup bagian atas dan bagian dasar. Bagian dasar terdiri dari 6 buah subunit ATPase dan 3 buah subunit nonATPase. Bagian subunit ATPase akan berikatan dengan bagian luar proteasome 20S dan berperan membuka ikatan protein substrat yang akan didegradasi di inti proteasom¹⁰, sehingga fungsi pembukaan kanal ini dan pembukaan ikatan substrat tergantung sepenuhnya dari energi yang dihasilkan dari subunit ATPase yang

terdapat di partikel 19S⁸. Bagian nonATPase yang terdiri dari *ubiquitin interacting motif* (UIM) akan berikatan dengan ubiquitin

PERAN DISFUNGSI UBIQUITIN PROTEASOME SYSTEM (UPS) DAN PARKINSON'S DISEASE (PD)

Seperti diketahui, Proteasome berperan penting pada degradasi dan pembersihan protein yang tidak diperlukan juga berperan utama dalam mengontrol tingkatan fungsi protein regulator yang berumur pendek dan erat berhubungan dengan mekanisme pertahanan antioksidan, aktivitas mitokondria, respons inflamasi, dan jalur antiapoptotik sel. Sehingga inhibisi fungsi proteasom menyebabkan gangguan fungsi-fungsi tersebut di atas sehingga akan menyebabkan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, reaksi proinflamasi dan kematian sel apoptotik. Umumnya gangguan proses ini banyak ditemukan pada PD, sehingga mendukung peran disfungsi proteasom pada proses patogenik terjadinya PD¹¹. (tabel 1)

Tabel 1.

Alterations in ubiquitin-proteasome system (UPS)-linked cellular processes in Parkinson's disease	
Cellular processes linked to the UPS	Alterations in Parkinson's disease
Degradation and clearance of abnormal proteins (Goldberg, 2003)	Yes: failure of the UPS and protein aggregation
Antioxidant defense mechanisms (Jha et al., 2002; Kikuchi et al., 2003)	Yes: oxidative stress (Jenner, 2003)
Mitochondrial function (Hendil et al., 2002; Hoglinger et al., 2003; Shimoto-Nagai et al., 2003; Sullivan et al., 2004)	Yes: complex I activity impaired (Orth and Schapira, 2002)
Inflammatory response (Rockwell et al., 2000; Li et al., 2003)	Yes: microglial activation and gliosis (Hunot and Hirsch, 2003; McGeer and McGeer, 2004)
Immune processes (Goldberg et al., 2002)	Yes: complement activation (McGeer and McGeer, 2004)
Apoptotic signaling (Jessenberger and Jentsch, 2002; Hoglinger et al., 2003)	Yes: apoptotic cell death (Tatton et al., 2003)
Synaptic function and neurotransmission (Hegde and DiAntonio, 2002)	Yes: altered basal ganglia function (Bezard et al., 2003; Obeso et al., 2004)
Signal transduction (Wilkinson, 1999)	Yes: altered neuronal activity (Bezard et al., 2003; Obeso et al., 2004)
Protein transport/trafficking (Aguilar and Wendland, 2003)	Yes: inclusion body formation (Olanow et al., 2004)
Gene transcription (Muratani and Tansey, 2003)	Yes: altered expression of a variety of proteins (Grubblatt et al., 2004)
Development and differentiation (Hegde and DiAntonio, 2002)	–
Regulation of cell cycle and division (Adams, 2004)	–

Pada PD yang sporadik, disfungsi proteasome dapat terjadi karena mutasi gen dan defek yang diinduksi selama perjalanan penyakit seperti stres oksidatif dan disfungsi mitokondria. Toksin lingkungan juga dapat menyebabkan disfungsi proteasom seperti limbah kimia pabrik, lactacystin dan epoxomicin yang dihasilkan bakteri *actinomycetes*, serta pestisida, dan herbisida. Semua inhibitor proteasome tersebut masuk dalam rantai makanan. Kadar tinggi dapat ditemukan di daerah rural dan sumur-sumur yang tercemar¹¹.

Secara khusus, inhibisi fungsi proteasom menyebabkan akumulasi dan pembentukan aggresom, yang merupakan inklusi protein intrasitoplasma yang terbentuk di sentrosom

sebagai respon terhadap degradasi protein (contoh: badan Lewy). Gangguan fungsi proteasom biasanya akan menginduksi kematian sel melalui mekanisme apoptotik, terutama degenerasi neuron DA di SN pars compacta yang akan diikuti dengan akumulasi dan pembentukan badan inklusi Lewy¹¹

Belum diketahui pasti yang mana merupakan penyebab utama penyakit neurodegeneratif; hilangnya fungsi UPS atau agregasi protein. Sebuah teori mengatakan, hilangnya kemampuan UPS mendegradasi protein, menyebabkan terjadinya akumulasi dan agregasi protein. Agregasi protein bersifat sitotoksik sehingga akan menyebabkan kehilangan fungsi proteasome¹⁰

Pada sel normal, agregasi diinhibisi karena sel memiliki mekanisme yang akan mengatasi protein *misfolded* dan mencegah pembentukannya. Molekul chaperons seperti protein *heat-shock*(Hsp70) akan memastikan protein terbentuk sempurna dan sama seperti bentuk asalnya dan akan membuat protein yang *misfolded* menjadi *folded* secara normal. Pada akhirnya, protein misfolded ini akan berikatan dengan ubiquitin dan akan didegradasi oleh proteasom¹⁰

Pada sel yang mengalami keadaan stress termal dan stres oksidatif serta sel yang mengalami mutasi, sel lebih cenderung menghasilkan protein yang tidak sempurna; *partially unfolded* atau *misfolded*. Keadaan ini akan memperberat mekanisme kontrol sel, akumulasi protein dan akhirnya terjadi agregasi¹⁰

Seperti diketahui, UPS merupakan bagian yang sangat penting dari aktivitas sel sehingga adanya inhibisi atau kegagalan UPS akan menyebabkan apoptosis dan kematian sel. Gangguan UPS banyak berhubungan dengan penyakit-penyakit neurodegeneratif seperti PD, penyakit Alzheimer's dan penyakit Huntington's. Terdapat berbagai macam hipotesa yang menerangkan penyebab hilangnya fungsi UPS (tabel 2)

Tabel 2. Hubungan antara penyakit neurodegeneratif dengan disfungsi UPS (dikutip dari kepustakaan 10)

Table 1. Relationship between neurodegenerative disease and UPS dysfunction		
Disease Type	Aggregation Components	Loss of Function of UPS
Huntington's disease	Huntingtin, ataxin 3	Proteins containing tract of poly-glutamine repeats block proper proteasomal function
Alzheimer's disease	Neurofilaments, tau, heat shock proteins, proteasomes	Abnormal forms of ubiquitin block proteasome function
Parkinson's disease	α -synuclein, neurofilaments, proteasomes, α -crystallin	1.) Loss-of-function mutations in the E3 parkin 2.) Mutations in α -synuclein 3.) Mutations in ubiquitin C-terminal hydrolase (UCH-L1)

Pada PD, mutasi gen yang mengkode parkin, sebuah E3 ubiquitin ligase, menyebabkan terjadinya PD juvenil autosomal resesif¹⁰. Secara patologi, *parkin-related parkinsonism* berhubungan dengan hilangnya neuron DA namun tidak tipikal dengan LB. Sehingga disfungsi parkin mungkin berperan pada timbulnya PD familial dan sporadik⁸. Mutasi pada DUB ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1), salah satu enzim yang paling penting di otak yang berperan pada pemecahan rantai poliubiquitin menjadi monomer, berhubungan dengan salah satu bentuk PD familial.

Pada PD yang diturunkan secara genetik, terjadi mutasi genetik protein α -synuclein¹⁰, sehingga terbentuk agregat bernama badan Lewy yang merupakan komponen utama LB. Triplikasi gen α -synuclein juga merupakan penyebab PD⁷. Selain itu, spesies patogen α -synuclein lebih resisten terhadap degradasi proteasom dan dapat secara langsung berikatan dengan subunit 20S sehingga mengganggu proteolitik proteasom. Selain itu, bentuk mutan α -synuclein ini akan mengganggu mitokondria, *defective cellular trafficking*, apoptosis, gangguan autophagi yang diperantarai chaperon, dan meningkatkan sensitivitas terhadap stres oksidatif¹²

BAHAN BACAAN

1. Hague SM, Klaffke S, Bandmann O. Neurodegenerative disorders: Parkinson's disease and Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1058–1063
2. Cook C, Petrucelli L. A Critical Evaluation of the Ubiquitin-Proteasome System in Parkinson's Disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009 July ; 1792(7): 664–675
3. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's Disease: Mechanisms and Models. *Neuron*, Vol. 39, 889–909, September 11, 2003
4. Branco DM, Arduino DM, Esteves AR, et al. Cross-Talk Between Mitochondria and Proteasome in Parkinson's Disease Pathogenesis. *Front Aging Neurosci*. 2010; 2: 17
5. Mizuno Y, Hattori N, Shin-ichiro K, et al. Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease. *Phil. Trans. R. Soc. B* (2008) 363, 2215–2227
6. Lim KL, Tan JMM. Role of the ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease. *BMC Biochemistry* 2007, 8(Suppl I):S13
7. Factor SA, Weiner WJ, editors. Ubiquitin Proteasome System. In: Parkinson's disease: diagnosis and clinical management. Demos Medical Publishing;2008.p. 377-379
8. Li L, Lih-Shen C. Impairment Of The Ubiquitin-Proteasome System: A Common Pathogenic Mechanism In Neurodegenerative Disorders. Nova Science Publishers, Inc;2007.p.553-577
9. Paine MG, Wooten MW. The Role of the Ubiquitin-Proteasome System and p62 in the Development of Neurodegenerative Disease. *Impuls: The Premier Journal for Undergraduate Publications in Neurosciences*;2006
10. Koller WC, Melamed E, editors. Parkinson's Disease and Related Disorders Part I. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol.83. Elsevier B.V;2007.p.582-584
11. Moore DJ, West AB, Dawson VL, et al. Molecular Pathophysiology of Parkinson's Disease. *Annu. Rev. Neurosci*. 2005.28:57-87.